

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklampsia

2.1.1 Definisi Preeklampsia

Preeklampsia merupakan hipertensi dan proteinuria timbul setelah 20 minggu kehamilan yang sebelumnya normal (Norwitz *et al.*, 2011). Preeklampsia juga disertai tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dan proteinuria melebihi 300mg/24 jam setelah kehamilan 20 minggu (Watanabe *et al.*, 2013). Preeklampsia merupakan sindrom sistemik yang tampak berasal dari plasenta yang ditandai dengan disfungsi endotel pada ibu hamil dan sebagian besar kasus preeklampsia terjadi pada wanita yang belum pernah melahirkan janin yang mampu hidup di luar rahim (Maynard, S. E., & Karumanchi, S. A., 2011). Preeklampsia juga merupakan sindrom pada kehamilan yang spesifik dan salah satunya penyebab utama kematian ibu dan janin dan morbiditas. Manifestasi klinis yang sering terjadi termasuk disfungsi vaskular ibu, kekebalan kornis aktivitas sistem, disfungsi ginjal, dan intrauterin hambatan pertumbuhan (IUGR). Jika dibiarkan tidak terkendali, preeklampsia dapat menyebabkan ibu kejang, stroke, kegagalan multiorgan dan kematian (Goulopoulou, S., & Davidge, S. T., 2015).

Eklampsia dibedakan menjadi eklampsia gravidarum (antepartum), eklampsia partuirementum (intrapartum), dan eklampsia puerperale (postpartum), berdasarkan saat timbulnya serangan. Eklampsia banyak terjadi pada trimester terakhir dan semakin meningkat saat mendekati kelahiran (Cunningham FG *et al.*, 2005). Eklampsia biasanya didahului oleh berbagai tanda peringatan termasuk sakit kepala, gangguan penglihatan, nyeri epigastrik yang parah, sensasi penyempitan toraks, kecemasan, hyperreflexia, dan hemokonsentrasi. Kejang bisa terjadi secara tiba-tiba dan tanpa peringatan, nampak pasien stabil dengan hanya sedikit peningkatan tekanan darah (Cunningham FG *et al.*, 2014).

2.1.2 Epidemiologi Preeklampsia

Penyebab kematian ibu yang disebabkan oleh gangguan kehamilan hipertensi terhitung hampir 18% dari semuanya kematian ibu di seluruh dunia, dengan perkiraan 62.000 hingga 77.000 kematian per tahun karena ada sekitar 127 juta

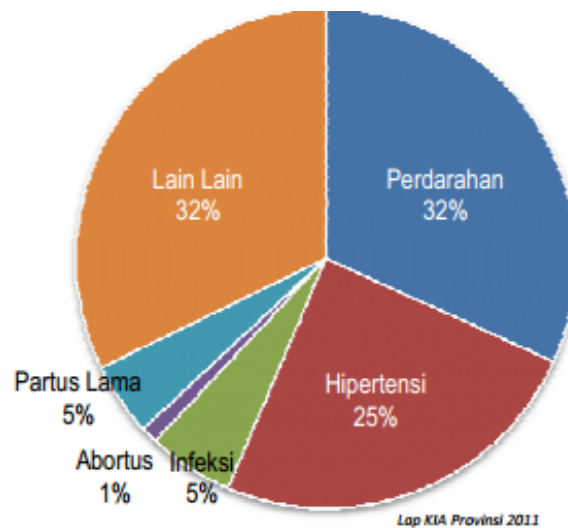
kelahiran setiap tahunnya (Abalos *et al.*, 2013). Preeklampsia juga merupakan satu dari 3 penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu diseluruh dunia. Pada 50 tahun terakhir terjadi penurunan yang signifikan dalam tingkat eklampsia, kematian ibu, dan morbiditas di negara maju dan sebaliknya kematian ibu hamil di negara berkembang terjadi peningkatan karena penyebab dari kurangnya perawatan parental, kurangnya akses ke perawatan di rumah sakit, sumber daya, dan diagnosis yang kurang tepat (Ghulmiyyah, L., & Sibai, B., 2012). Menurut organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan bahwa preeklampsia secara langsung bertanggung jawab atas 70.000 kematian ibu setiap tahun di seluruh dunia. Selain mortalitas dan morbiditas ibu, preeklampsia menyebabkan kematian bayi sebesar 500.000 setiap tahun (Kenny *et al.*, 2015).

Menurut tinjauan sistematis oleh organisasi kesehatan dunia menunjukkan bahwa hipertensi pada ibu hamil berkisar 16% dari semua kematian ibu di negara maju, 9% kematian ibu di negara Afrika dan asia sedangkan kematian ibu mencapai 26% terjadi di negara Amerika lain dan Karibia. Dimana angka kematian ibu tinggi, sebagian besar kematian terjadi disebabkan oleh eklampsia daripada preklampsia berdasarkan data dari rumah sakit nasional Amerika Serikat, prevalensi preeklampsia meningkat 25% dari 1987 hingga 2004, selama periode yang sama, tingkat preeklampsia menurun 22% tetapi ini tidak signifikan secara statistik morbiditas berat terkait dengan preeklampsia dan elampsia termasuk gagal ginjal, stroke, disfungsi ginjal, stroke, disfungsi jantung atau penangkapan, gangguan pernafasan, koagulapati, dan gagal hati (Jeyabalan, 2013).

Pada tahun 2010 di Amerika serikat tingkat preeklampsia mencapai 3,8 % : peningkatan dari 2,5% pada tahun 1987 dan di Kanada kejadian preeklampsia telah meningkat dari 24,6 per 1.000 kelahiran pada tahun 1989, menjadi 50,6 pada tahun 2012 (Nahum *et al.*, 2018). Di Amerika serikat kejadian preeklampsia meningkat di sebabkan karena beberpa faktor, tingginya pravalensi gangguan seperti hipertensi, diabetes, kegemukan, keterlambatan meahirkan anak, namun angka eklampsia menurun karena adanya perawatan antenatal (Lo *et al.*, 2013).

Berdasarkan survei demografi dan kesehatan Indonesia tahun 2012, angka kematian ibu di Indonesia masih tinggi sebesar 359 per 100.000 kelahiran hidup angka ini sedikit menurun jika dibandingkan dengan SDKI tahun 1991, yaitu

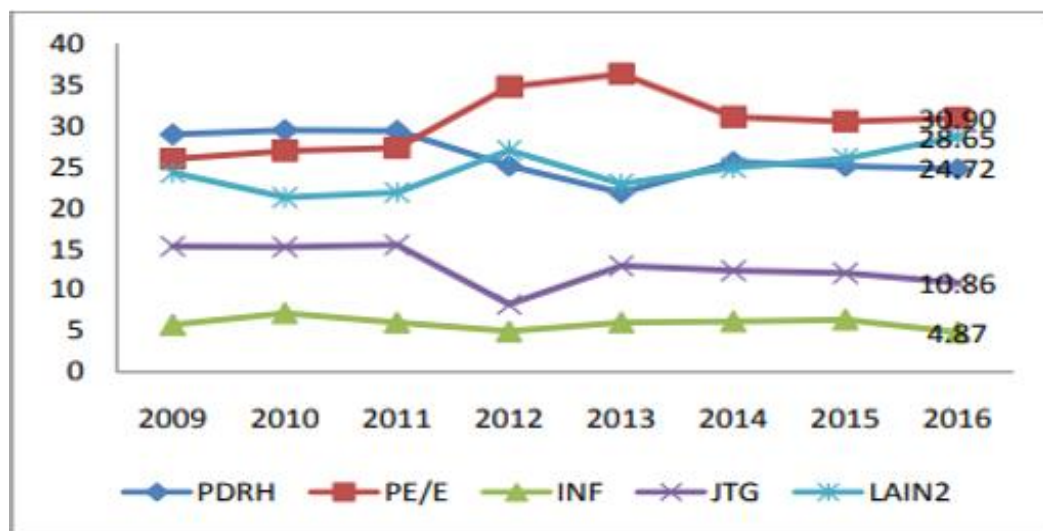
sebesar 390 per 100.000 kelahiran hidup. Angka ini sedikit menurun meskipun tidak terlalu signifikan (Kemenkes, 2012). Eklampsia termasuk dari tiga besar penyebab kematian ibu di Indonesia. Menurut laporan KIA provinsi tahun 2011, jumlah kematian ibu yang dilaporkan sebanyak 5.118 jiwa. Penyebab kematian ibu terbanyak masih didominasi Perdarahan (32%), disusul hipertensi dalam kehamilan (25%), infeksi (5%), partus lama (5%) dan abortus (1%). Penyebab lain-lain (32%) cukup besar, termasuk di dalamnya penyebab penyakit non obstetrik, seperti yang ditunjukkan pada gambar di bawah ini (KEMENKES, 2012).



Gambar 2.1 Distribusi penyebab kematian ibu melahirkan berdasarkan laporan KIA provinsi tahun 2011 (KEMENKES, 2012).

Menurut Survei demografi kesehatan Indonesia di provinsi Jawa Timur angka kematian ibu di Jawa Timur cenderung menurun tiga tahun terakhir, tetapi tahun 2016 meningkat lagi. Hal ini bukan berarti menunjukkan hasil kinerja yang menurun tetapi adanya faktor dukungan baik dari segi manajemen program KIA maupun sistem pencatatan dan pelaporan yang semakin membaik. Peningkatan keterampilan klinis petugas di lapangan tetap dilakukan dengan melibatkan multi pihak dari forum penakib provinsi Jawa Timur dan kabupaten/ kota. Menurut Supas tahun 2016, target untuk AKI sebesar 305 per 100.000 kelahiran hidup. Pada tahun 2016, AKI provinsi Jawa Timur mencapai 91,00 per 100.000 kelahiran hidup. Angka ini mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2015 yang mencapai

89,6 per 100.000 kelahiran hidup. Penyebab tertinggi kematian ibu pada tahun 2016 adalah preeklamsia/ eklamsia yaitu sebesar 30,90% atau sebanyak 165 orang. Sedangkan penyebab paling kecil adalah infeksi sebesar 4,87% atau sebanyak 26 orang. Penyebab kematian ibu menunjukkan bahwa penyebab kematian ibu karena preeklamsia/ eklamsia cenderung meningkat dalam tiga tahun terakhir, demikian juga dengan penyebab lain-lain. Upaya menurunkan kematian ibu karena perdarahan dan preeklamsia/ eklamsia terus dilakukan dan waspada pada penyebab lain-lain, seperti yang di tunjukkan pada gambar di bawah ini (DINKES JATIM, 2016).



Gambar 2.2 Laporan kematian ibu (LKI) kabupaten/kota seksi KGM, dinas kesehatan provinsi jawa timur (DINKES JATIM, 2016)

2.1.3 Klasifikasi Preeklampsia

2.1.3.1 Klasifikasi Preeklampsia

1. Preeklampsia ringan

a. Pengertian

Preeklampsia ringan adalah suatu sindrom spesifik kehamilan dengan menurunnya perfusi organ yang berakibat terjadinya vasospasme pembuluh darah dan aktivasi endotel (Prawirohardjo, 2013).

b. Diagnosis

Diagnosis preeklampsia ringan menurut Prawirohardjo 2008, ditegakkan berdasarkan atas munculnya hipertensi disertai proteinuria pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu dengan ketentuan sebagai berikut :

- TD : $\geq 140/90$ mmHg dengan kenaikan distol 30 mmHg dan kenaikan sistol 15 mmHg dengan interval pemeriksaan 6 jam
- Proteinuria : ≥ 300 mg/24 jam atau pemeriksaan kualitatif 1 atau 2+
- Edema : edema generalisata (edema pada kaki, tangan, muka, dan perut)

2. Preeklampsia berat (PEB)

a. Pengertian

Preeklampsia berat adalah preeklampsia yang ditandai dengan tekanan darah $\geq 160/110$ mmHg, disertai proteinuria ≥ 5 g/ 24 jam atau +3 atau lebih (Prawirohardjo, 2013).

b. Diagnosis

Diagnosis preeklampsia berat menurut Prawirohardjo 2013, ditegakkan bila ditemukan salah satu atau lebih tanda/gejala berikut:

- TD $\geq 160/110$ mmHg.
- Proteinuria ≥ 5 g per 24 jam, +3 atau +4 dalam pemeriksaan kualitatif.
- Oliguria yaitu produksi urin kurang dari 500 cc per 24 jam
- Kenaikan kadar kreatinin plasma.
- Gangguan visus dan serebral, terjadi penurunan kesadaran, nyeri kepala, skotoma dan pandangan kabur
- Nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen.
- Edema paru-paru dan sianosis.
- Hemolisis mikروangiopatik.
- Trombositopenia berat < 100.000 sel/mm³ atau penurunan trombosit dengan cepat
- Gangguan fungsi hepar
- Pertumbuhan janin intra uterin yang terhambat
- Sindrom HELLP

2.1.4 Faktor resiko

Penyebab penyakit ini sampai sekarang belum bisa diketahui secara pasti. Namun banyak teori yang telah dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan tetapi tidak ada satupun teori tersebut yang dianggap benar-benar mutlak. Beberapa faktor resiko ibu terjadinya preeklampsia :

1) Usia

Usia aman untuk kehamilan dan persalinan adalah 23-35 tahun. Kematian maternal pada wanita hamil dan bersalin pada usia dibawah 20 tahun dan setelah usia 35 tahun meningkat, karena wanita yang memiliki usia kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun dianggap lebih rentan terhadap terjadinya preeklampsia (Cunningham, 2013). Pada ibu hamil yang berusia ≥ 35 tahun telah terjadi perubahan pada jaringan alat-alat kandungan dan jalan lahir tidak lentur lagi sehingga lebih berisiko untuk terjadi preeklampsia (Rochjati, 2003).

2) Sosial ekonomi

Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa wanita yang sosial ekonominya lebih maju jarang terjangkit penyakit preeklampsia. Secara umum, preeklampsia/ eklampsia dapat dicegah dengan asuhan pranatal yang baik. Namun pada kalangan ekonomi yang masih rendah dan pengetahuan yang kurang seperti di negara berkembang seperti Indonesia insiden preeklampsia/ eklampsia masih sering terjadi (Cunningham, 2013).

3) Hiperplasentosis/kelainan trofoblast

Hiperplasentosis/kelainan trofoblas juga dianggap sebagai faktor predisposisi terjadinya preeklampsia, karena trofoblas yang berlebihan dapat menurunkan perfusi uteroplasenta yang selanjutnya mempengaruhi aktivasi endotel yang dapat mengakibatkan terjadinya vasospasme, dimana vasospasme adalah dasar patofisiologi preeklampsia/ eklampsia (Cunningham, 2013).

4) Obesitas

Obesitas adalah adanya penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh. Obesitas merupakan masalah gizi karena kelebihan kalori, biasanya disertai kelebihan lemak dan protein hewani, kelebihan gula dan garam yang kelak bisa merupakan faktor risiko terjadinya berbagai jenis penyakit degeneratif, seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit jantung koroner, reumatik dan berbagai jenis

keganasan (kanker) dan gangguan kesehatan lain. Hubungan antara berat badan ibu dengan risiko preeklampsia bersifat progresif, meningkat dari 4,3% untuk wanita dengan indeks massa tubuh kurang dari $19,8 \text{ kg/m}^2$ terjadi peningkatan menjadi 13,3 % untuk mereka yang indeksnya $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (Cunningham, 2013; Mansjoer, 2008).

5) Nulipara

Hipertensi gestasional lebih sering terjadi pada wanita nulipara. Paritas pada derajat preeklampsia/ eklampsia terjadi pada paritas anak pertama (nulipara) yaitu seorang wanita yang belum pernah melahirkan dengan usia kehamilan lebih dari 28 minggu atau belum pernah melahirkan janin yang mampu hidup diluar rahim. Wanita nulipara memiliki resiko 3 kali lipat mengalami preeklampsia (Langelo, 2013).

6) Kehamilan Multifetus

Studi yang melibatkan 53.028 wanita hamil menunjukkan, kehamilan kembar meningkatkan risiko preeklampsia hampir 3 kali lipat, analisa lebih lanjut menunjukkan kehamilan triplet memiliki risiko hampir 3 kali lipat di banding kehamilan duplet dan juga kehamilan ganda memiliki tingkat risiko yang lebih tinggi untuk menjadi preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal (Sibai, 2012).

7) Donor oosit

Kehamilan setelah inseminasi donor sperma, donor oosit atau donor embrio juga dikatakan sebagai faktor risiko. Satu hipotesis yang populer penyebab preeklampsia adalah laju adaptasi imun. Mekanisme dibalik efek protektif dari paparan sperma masih belum diketahui. Data menunjukkan adanya peningkatan frekuensi preeklampsia setelah inseminasi donor sperma dan oosit, frekuensi preeklampsia yang tinggi pada kehamilan remaja, serta makin mengecilkan kemungkinan terjadinya preeklampsia pada wanita hamil dari pasangan yang sama dalam jangka waktu yang lebih lama. Walaupun preeklampsia dipertimbangkan sebagai penyakit pada kehamilan pertama, frekuensi preeklampsia menurun drastis pada kehamilan berikutnya apabila kehamilan pertama tidak mengalami preeklampsia. Namun, efek protektif dari multiparitas menurun apabila berganti pasangan. Robillard *et al.*, (2010) melaporkan adanya

peningkatan risiko preeklampsia sebanyak dua kali pada wanita dengan pasangan yang pernah memiliki istri dengan riwayat preeklampsia.

8) Diabete Melitus

Pada preeklampsia meningkat hampir 4 kali lipat bila diabetes terjadi sebelum hamil (WHO, 2011). Diabetes melitus dan hipertensi keduanya berasosiasi kuat dengan indeks masa tubuh dan kenaikannya secara relevan sebagai faktor risiko eklampsia di United State (Sopiyudin, 2011).

9) Penyakit ginjal

Semua studi yang diulas oleh Duckitt risiko preeklampsia meningkat sebanding dengan keparahan penyakit pada wanita dengan penyakit ginjal. (Kenny *et al.*, 2015).

10) Sindrom Antifosopolipid

Dari dua studi kasus kontrol yang diulas oleh Duckitt menunjukkan adanya antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus atau keduanya) meningkatkan risiko preeklampsia hampir 10 kali lipat (De Jesus *et al.*, 2015).

2.1.5 Etiologi dan patogenesis hipertensi pada kehamilan

Sudah diterima secara luas bahwa semua proses etiologi diperparah oleh komposisi genetik ibu dan janin dan faktor lingkungan (Kenny *et al.*, 2015). Tetapi hingga saat ini etiologi dan patogenesis dari hipertensi dalam kehamilan masih belum diketahui dengan pasti. Telah banyak hipotesis yang diajukan untuk mencari etiologi dan patogenesis dari hipertensi dalam kehamilan (Gallinelli *et al.*, 1996). Beberapa hipotesis yang diajukan antaralain :

2.1.5.1 Genetik

Resiko preeklampsia dipengaruhi latar belakang genetik ibu dan genetik janin. Namun gen spesifik yang bertanggung jawab untuk menghasilkan resiko preeklampsia sebagian besar sulit dipahami (Gray, 2018). Preeklampsia merupakan kelainan multifaktor dan poligenik. Oleh sebab itu, tidak satupun kandidat gen tunggal yang bertanggung jawab terhadap kejadiannya. Sudah ditemukan lebih dari 70 kandidat gen yang terkait dengan preeklampsia, tetapi hanya 7 gen yang paling banyak diteliti, yaitu gen MTHFR, F5 (leiden), AGT (M235T), HLA, NOS3 (Glu298 Asp), F2 (G20210A) dan ACE. Variasi genetik lainnya, termasuk faktor

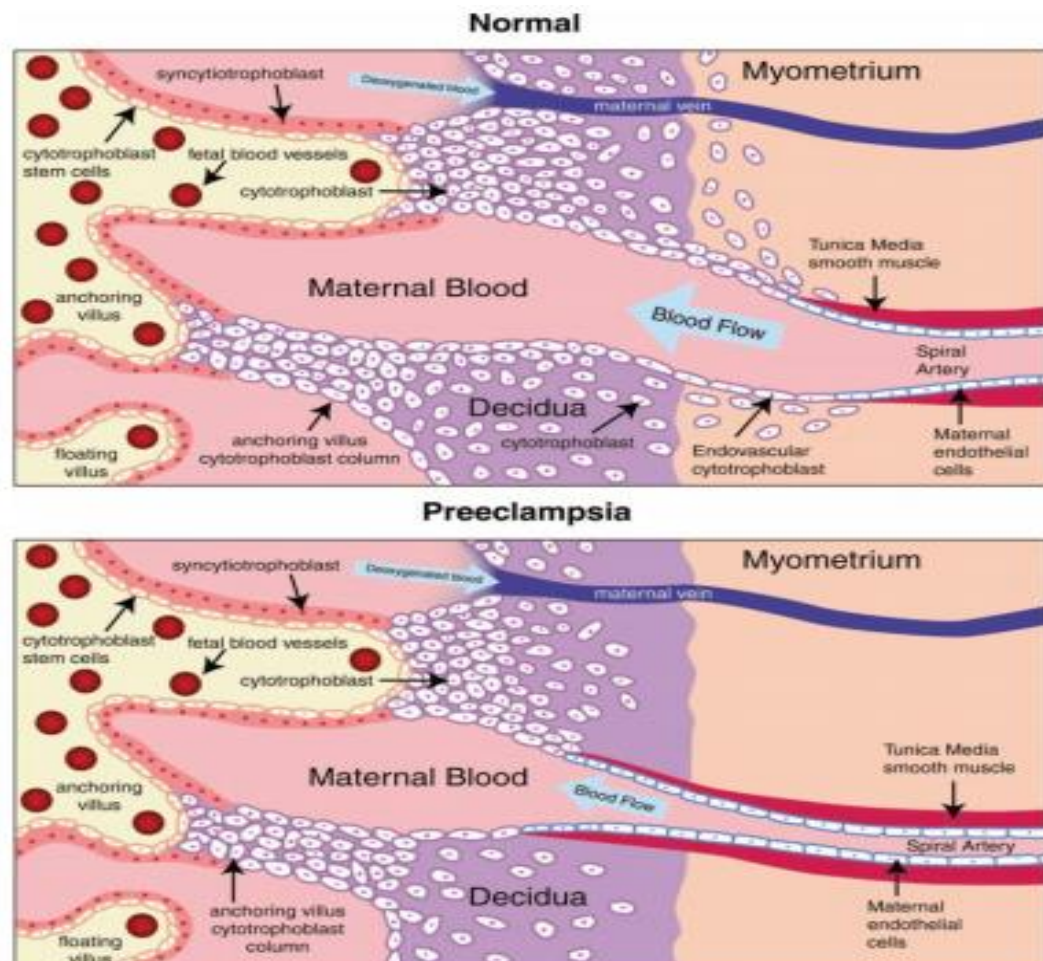
lingkungan dan epigenetik, juga sangat berpengaruh terhadap ekspresi genotip dan fenotip sindrom preeklampsia (Aryandhito, 2017).

Bukti yang mendukung berperannya faktor genetik pada penderita preeklampsia adalah peningkatan *Human Leukocyte Antigen* (HLA). Menurut beberapa peneliti, wanita hamil yang mempunyai HLA dengan haplotipe A 23/29, B 44 dan DR 7 memiliki resiko lebih tinggi menderita preeklampsia dan pertumbuhan janin terhambat. Prevelensi preeklampsia meningkat pada anak perempuan yang lahir dari ibu yang menderita preeklampsia, mengindikasikan adanya pengaruh genotip fetus terhadap kejadian preeklampsia. Walaupun faktor genetik nampaknya berperan tetapi manifestasi pada penyakit ini secara jelas belum dapat dijelaskan (Tine *et al.*, 2018).

2.1.5.2 Iskemi plasenta

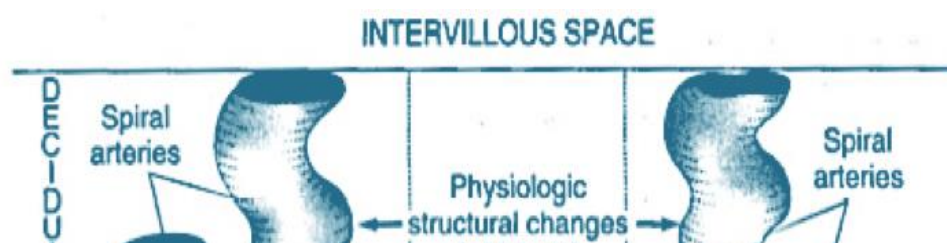
Preeklampsia dan hambatan pertumbuhan janin adalah dua titik akhir klinis yang telah di konseptualisasikan sebagai penyakit yang terkait erat dengan manifestasi klinis. Kondisi ini merupakan penyakit yang melibatkan plasenta, dengan uteroplacenta dibawah perfusi, hipoksia kronis, dan iskemia plasenta yang merupakan penyebab utama terjadinya preeklampsia (Ananth *et al.*, 2007).

Pada kehamilan normal, proliferasi trofoblas akan menginvasi desidua dan mimometrium dalam 2 tahap. Pertama sel-sel trofoblas endovaskuler menginvasi arteri spiralisyaitu dengan mengganti endotel, merusak jaringan elastis pada tunika media dan jaringan otot polos dinding arteri serta mengganti arteri dengan material fibrinoid (Reynold *et al.*, 2003).



Gambar 2.3 Invasi sitotrofoblas normal dan invasi sitotrofoblas preeklampsia (Reynold *et al.*, 2003)

Pada usia kehamilan 14-16 minggu terjadi invasi tahap kedua dari sel trofoblas yang mana sel-sel trofoblas tersebut akan menginvasi arteri spiralis lebih dalam hingga ke dalam mimometrium. Selanjutnya terjadi proses seperti tahap pertama yaitu penggantian endotel, perusakan jaringan muskulo-elastis serta perubahan material fibrinoid dinding arteri. Akhir dari proses ini adalah pembuluh darah yang berdinding tipis, lemas dan berbentuk seperti kantong yang memungkinkan terjadinya dilatasi secara pasif untuk menyesuaikan dengan kebutuhan aliran darah yang meningkat pada kehamilan. Bisa dilihat pada gambar 2.3 ini (Reynold *et al.*, 2003).



Gambar 2.4 Plasenta pada kehamilan normotensi dan preeklampsia

(Reynold *et al.*, 2003)

Pada preeklampsia, proses plasentasi tersebut tidak berjalan sebagaimana mestinya disebabkan oleh tidak semua arteri spinalis mengalami invasi oleh sel sel trofoblas, pada arteri spiralis yang mengalami invasi, terjadi tahap pertama invasi sel trofoblas secara normal tetapi invasi tahap kedua tidak berlangsung sehingga bagian arteri spinalis yang berada dalam myometrium, tetapi mempunyai dinding musculo elastis yang rekatif sehingga masih terdapat resistensi vaskuler. Disamping terjadi juga arterosis akut (lesi seperti arterosklerosis) pada arteri spiralis yang dapat menyebabkan lumen arteri bertambah kecil atau bahkan mengalami obstruksi. Hal ini akan menyebabkan penurunan aliran darah ke plasenta dan berhubungan dengan luasnya daerah infark pada plasenta (Reynold *et al.*, 2003).

2.1.5.3 Disfungsi Endotel

Teori jejas endotel akhir-akhir ini banyak dikemukakan sehubungan dengan peranannya mengatur keseimbangan antara kadar zat vasokonstriktor (tromboksan, endotelin, angiotensin) dan vasodilator (prostasiklin, nitroksida) serta pengaruhnya terhadap sistem pembekuan darah. Rekasi imunologi, inflamasi atau gangguan keseimbangan radikal bebas dan antioksidan banyak diamati sebagai penyebab

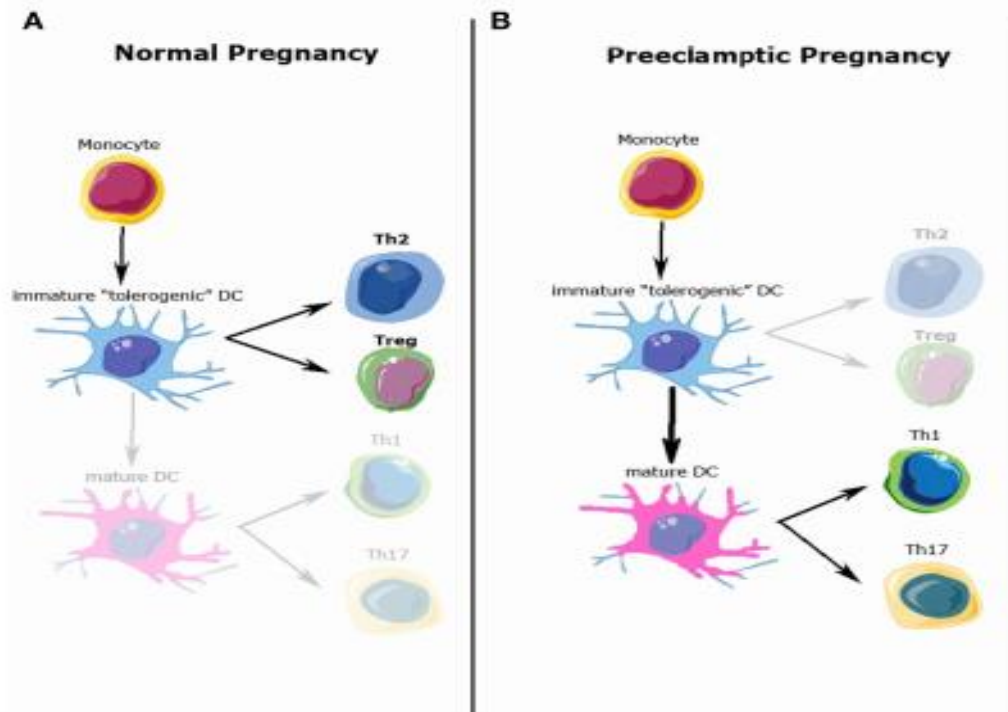
vasosopasme dan jejas endotel (Aryandhito, 2017). Ketidakseimbangan angiogenik adalah indikator pertama kerusakan vaskular pada pasien preeklampsia dan kerusakan sel endotel vaskuler maternal memiliki peranan pada terjadinya preeklampsia. Kerusakan endotel vaskular pada preeklampsia dapat menyebabkan penurunan produksi prostasiklin, peningkatan aktivitas agregasi trombosit dan fibrinolisis, kemudian diganti oleh trombin dan plasmin. Trombin akan mengkonsumsi antitrombin III sehingga terjadi deposit fibrin. Aktivitas trombosit menyebabkan pelepasan tromboksan A₂ dan serotonin sehingga terjadi vasospasme dan kerusakan endotel (De Jager *et al.*, 2017).

2.1.5.4 Imunologis

Preeklampsia sering terjadi pada kehamilan pertama karena pada kehamilan pertama terjadi pembentukan *blocking antibodies* terhadap antigen plasenta tidak sempurna. Pada preeklampsia terjadi kompleks imun humoral dan aktivasi komplemen. Hal ini dapat diikuti dengan terjadinya pembentukan proteinuria. Beberapa studi melaporkan bahwa kemungkinan mal-adaptasi imunologis sebagai patofisiologi dari preeklampsia. Pada ibu dengan preeklampsia terjadi penurunan T-helper dibandingkan dengan ibu hamil normotensi yang dimulai sejak awal trimester dua. Antibodi yang melawan sel endotel ditemukan pada 50% wanita dengan preeklampsia, sedangkan pada kelompok kontrol hanya terdapat 15%. Maladaptasi sistem imun menyebabkan invasi yang rendah dari arteri spinalis oleh sel sitotrofoblas endovaskuler dan disfungsi sel endotel yang diperantarai oleh peningkatan pelepasan sitokin (TNF- α dan ILF-1), enzim proteolitik dan radikal bebas oleh desidua (Silver *et al.*, 2002).

Radikal bebas yang dilepas oleh sel desidua akan menyebabkan kerusakan sel endotel. Radikal bebas-oksigen dapat menyebabkan pembentukan lipid peroksida yang akan membuat radikal bebas lebih toksis dalam merusak sel endotel. Hal ini akan menyebabkan gangguan produksi nitrit oksida oleh endotel vaskuler yang akan mempengaruhi keseimbangan prostasikin dan tromboksan dimana terjadi peningkatan produksi tromboksan A₂ plasenta dan inhibisi produksi prostasiklin dari endotel vaskuler (Silver *et al.*, 2002.). Hal ini didasarkan atas pengamatan bahwa preeklampsia lebih sering ditemukan pada primigravida, hiperplasentosis, kehamilan dengan inseminasi donor, penurunan konsentrasi

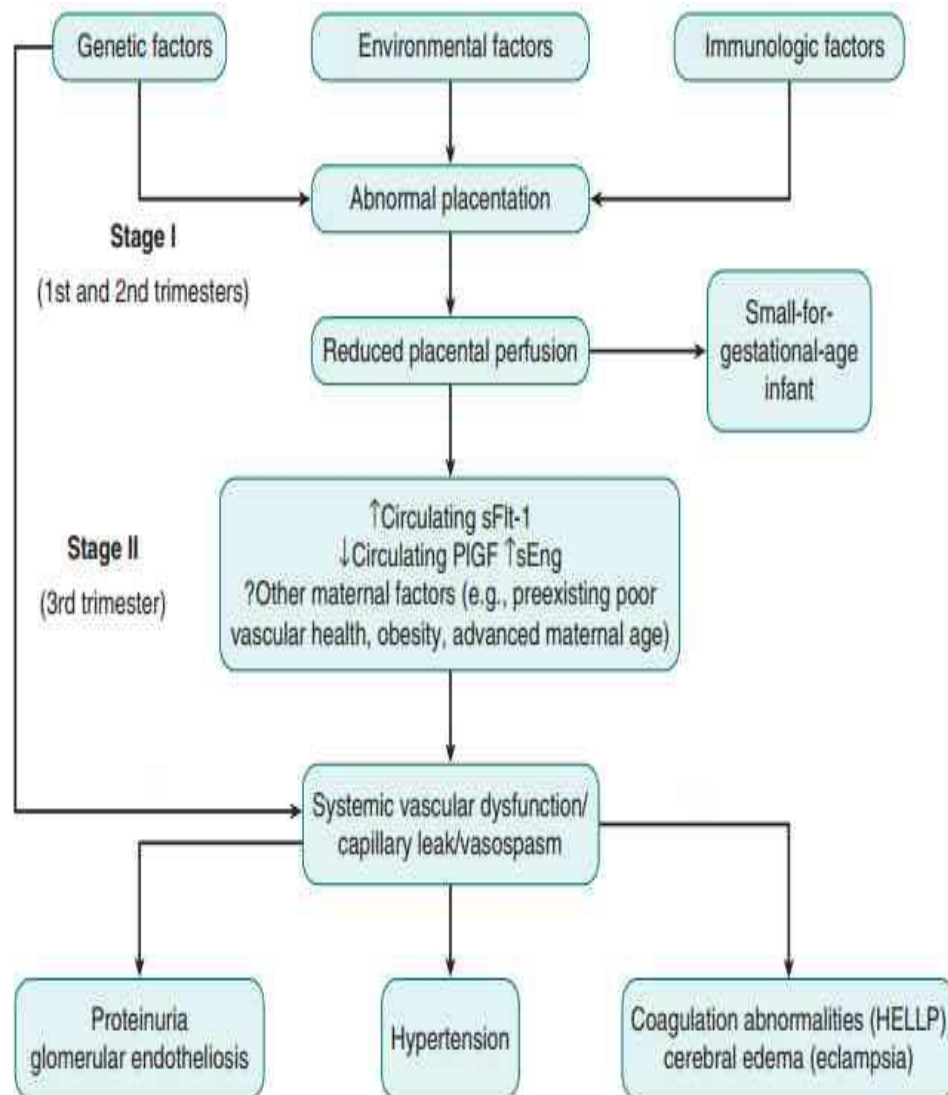
komplemen C_4 , Wanita dengan fenotip HLA, DR_4 , dan aktivasi sistem komplemen netrofil dan makrofag (Aryandhito, 2017).



Gambar 2. 5 Sistem imun normal dan sistem imun preeklampsia
(Aryandhito, 2017)

2.1.6 Patofisiologis Preeklampsia

Menurut Rana & Karumanchi mekanisme terjadinya preeklampsia terjadi dua tahap jika di lihat pada gambar 2.6 pada tahap pertama faktor penyebab terjadinya preeklampsia yaitu faktor genetik, faktor imunologi dan faktor lingkungan yang terjadi pada trimester pertama dan trimester kedua. Ketiga faktor ini dapat menyebabkan terjadinya abnormal plasenta plasentasi yang akan menurunkan fungsi perfungsi plsaenta. Pada tahap kedua terjadi peningkatan sFlt-1, berkurangnya peredaran PIGF, peningkatan seng dan faktor ibu lainnya seperti (riwayat kesehatan pembuluh darah yang buruk, obesitas, dan usia lanjut). Hal ini menyebabkan terjadinya terjadinya disfungsi vaskuler sistemik yang berakibat pada beberapa organ dan jaringan yang ditandai dengan adanya protenuria, hipertensi, abnormal sistem koagulasi dan edema (Rana., & Karumanchi, S. A., 2017).



Gambar 2.6 Skema Patofisiologis terjadinya preeklampsia.

(Rana., & Karumanchi, S. A., 2017)

Pada preeklampsia terdapat beberapa Komplikasi dari beberapa organ dan sistem dalam tubuh. Perubahan perubahan ini anatara lain :

1) Tekanan darah dan sistem kardiovaskular

Selama kehamilan normal sitorofblas vili menyerang ke sepertiga bagian dalam mimometrium, spiral arteri kehilangan endothelium dan pada vasokonstriksi menyebabkan perubahan fungsional ini mengakibatkan pembuluh darah arteri spiral menjadi rendah, kurang sensitif (Ayoubi, 2011). Pada pasien preeklampsia pada malam hari terjadi peningkatan tekanan darah mencapai 146mmHg/92 mmHg

dan terjadi sensitivitas terhadap angiotensin II. Selain peningkatan ini, juga terjadi peningkatan resistensi insulin dan sifat dari sistem saraf simpatik juga rendah akibat vasokonstriksi (Edwards *et al.*, 2000).

2) Ginjal

Ginjal merupakan salah satu tubuh organ yang paling signifikan dalam kehamilan dan pada kehamilan normal sudah diketahui bahwa terjadi peningkatan hemodinamik ginjal meningkat tajam. Pada preeklampsia dapat menyebabkan penyakit ginjal kronis (CKD) dan penyakit ginjal yang mendasarinya adalah ketika didiagnosis terjadi proteinuria dan hipertensi gagal tetapi sampai saat ini, masih belum jelas hubungan antara preeklampsia dengan peningkatan resiko penyakit ginjal yang dijelaskan oleh efek buruk preeklampsia yaitu faktor yang mendasarinya seperti hipertensi, obesitas, resistensi insulin (Cornelis *et al.*, 2011).

Pada pasien preeklampsia terjadi penurunan aliran darah dan penurunan filtrasi glomerulus yang disebabkan oleh vasokonstriksi yang terjadi dan mengakibatkan melemahnya glomerulus yang disebut dengan endoteliosis glomerulus (Lindheirmer *et al.*, 2008). Endoteliosis glomerulus adalah terjadi pembengkakan endotelial dan pada sitoplasma sel endotel tubulus ginjal tanpa kelainan struktur lainnya (Stillman, I. E., & Karumanchi, S. A, 2007). Prevalensi preeklampsia sebagai penyebab akut gagal ginjal ini dikembangkan oleh wanita yang dengan sindrom HELLP sedangkan gagal ginjal akut sekunder diaktifkan oleh nekrosis tubular akut dan juga nekrosis kortikal bilateral. Kegagalan ini diwujudkan dengan oliguria yang dijelaskan sebagai volume urin yang berkurang 25-30 ml/ jam selama lebih dari 2 jam berturut turut (Daerkeley *et al.*, 2002).

3) Otak

Kejang adalah komplikasi neurologis utama yang paling umum di jumpai pada kehamilan. Pada pasien preeklampsia terjadi vasokonstriksi dimana mengakibatkan peningkatan permeabilitas endotel dan juga menyebabkan vasogenik edema pada jaringan otak. Jika terjadi edema vasogenik pada korteks visual pasien dapat menginduksi kortikal kebutaan pada pasien (Wang *et al.*, 2015). Pada pasien eklampsia juga terjadi hipertensi yang mengakibatkan edema serebral yang bersifat sekunder dikarenakan disfungsi endotel. Hal ini sesuai dengan temuan bahwa dilakukan pengecekan dengan CT-scan dan MRI pada

wanita yang meninggal karena eklampsia dimana didapatkan hasil yang mirip dengan terlihat pada hipertensi enselepati dan edema serebral vasogenik (Wang *et al.*, 2009).

4) Hati

Pada pasien preeklampsia terjadi komplikasi seperti gangguan visual, sakit kepala parah, mual muntah dan nyeri epigastrium. Studi yang mengevaluasi sakit kepala, nyeri epigastrium dan gejala visual merupakan sindrom HELLP (Hemolisis enzim hati meningkat, trombosit rendah) (Thangaratinam, 2011). Manifestasi klinik yang berkaitan dengan keterlibatan hati adalah terdapat pada kuadran atas kanan atau nyeri epigastrium, transminase tinggi, atau pada kasus terjadi pendarahan subkapsular atau rupture hati yang mungkin merupakan sindrom HELLP dan manifestasi lainnya adalah peningkatan laktat dehidrogenase walaupun tingkat kenaikannya kecil (August *et al.*, 2011).

5) Sistem koagulasi

Preeklampsia adalah komplikasi kehamilan yang parah dan mempengaruhi sekitar 6-8% dari semua kehamilan. Pada pasien preeklampsia juga terjadi peningkatan platelet dan juga terjadi peningkatan trombin intravaskular yang dikaitkan dengan kegagalan invasi trofoblastik arteri spiral didalam uteroplasenta (kanat *et al.*, 2014). Pada preeklampsia sistem koagulasi fibrinolitik sistem yang dianggap serius karena disebabkan oleh reaksi inflamasi ibu dan disfungsi kekebalan tubuh. Keseimbangan antara koagulasi dan antikoagulasi sangat penting dalam regulasi sirkulasi uteroplasenta dan organ perfusi pada kehamilan wanita. Peningkatan pembekuan darah yang sesuai penting untuk mengurangi pendarahan postpartum dan komplikasi lainnya. Apabila keseimbangannya terganggu pada pasien preeklampsia maka menyebabkan aliran darah plasenta dan banyak organ yang tersumbat oleh mikrotrombosis. Keadaan koagulasi pada wanita preeklampsia juga menyebabkan gangguan sistematis metabolisme dan berbagai disfungsi organ yang membahayakan kehidupan janin (Han *et al.*, 2014).

6) Edema paru

Edema paru akut pada wanita hamil adalah kejadian yang tidak biasa tetapi mengancam jiwa. Edema paru akut terjadi pada wanita hipertensi dan preeklampsia merupakan penyebab penting edema paru akut. Edema paru akut disebabkan oleh

berbagai gangguan seperti gangguan fungsi kardiovaskular, gangguan aliran cairan kedalam interstitium paru, peningkatan tekanan hidrostatis, gangguan tekanan osmotik koloid (Dennis, A. T., & Solnordal, C. B, 2012) Penyebab lainnya adalah kebocoran pipa kapiler, gagal jantung kiri, dan juga gejala yang muncul meliputi dispnea, ketidaknyamanan dada, takipnea, dan takikardi. Edema paru paru ini dapat di pastikan dengan dilakukanya rontgen dada (Cambridge Medicine, 2007).

7) Jantung

Beberapa wanita yang mengalami preeklampsia akan mengalami hiperkoagulabilitas, peningkatan curah jantung dan peningkatan aktifitas inflamasi setelah 20 minggu kehamilan dan juga terjadi resistensi insulin dan hiperlipidemia (Williams, 2011). Pada pasien preeklampsia yang ditandai hipertensi dapat menyebabkan produksi norepinephrin sehingga memperlihatkan efek meningkatnya efek samping kekuatan dan kecepatan kontraksi jantung terisolasi. Respon ini diperantarai oleh reseptor β_1 , meningkatkan eksibilitas miokardium, menyebabkan ekstrasistol dan kadang menyebabkan aritmia jantung yang lebih serius (Cunningham et al., 2014; Dekker & Sukcharoen, 2004).

8) Perubahan hemodinamik

Pada kehamilan normal fisiologis tubuh terjadi penurunan pada resistensi pembuluh darah kapiler dan tekanan darah arteri yang disertai dengan meningkatnya curah jantung dan pemenuhan vaskuler. Pada pasien preeklampsia terjadi perluasan vasokonstriksi, peningkatan resistensi pembuluh darah, dan penurunan curah jantung dan pemenuhan vaskuler (Wang *et al.*, 2009).

9) Janin dan plasenta

Plasenta merupakan merupakan salah satu penyebab terjadinya preeklampsia. Salah satu penyebabnya adalah penurunan perfusi plasenta dan membatasi aliran darah ke plasenta menyebabkan hipoksia plasenta. ketidakmampuan suplai darah pada plasenta menyebabkan hipoperfusi plasenta mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan janin, dengan terhambatnya pertumbuhan janin menyebabkan pengurangan dalam jumlah besar pada berat badan bayi yang baru lahir jika dibandingkan dengan berat badan bayi normal yang baru lahir (Roberts, J. M., & Escudero, C, 2012). Stress oksidatif pada preeklampsia bermula dari kegagalan invasi trofoblas saat proses implantasi,

sehingga menyebabkan hipoksia atau iskemia plasenta, selanjutnya menyebabkan berbagai kerusakan sel termasuk disfungsi sel endotel plasenta. disfungsi sel endotel plasenta bersama kerusakan sel lain yang disebabkan oleh stress oksidatif akan memicu manifestasi klinis preeklampsia (Redman, *et al.*, 2014).

10) Sindrom HELLP

Sindrom HELLP (*Hemolysis Elevated liver enzyme low platelet*) adalah terjadinya peningkatan enzim hati dan trombosit rendah yang merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi di seluruh dunia. Kejadian ini terjadi pada usia kehamilan prematur (Burwick, R. M., & Feinberg, B. B, 2013). Sindrom HELLP terjadi pada sekitar 0,2% - 0,8% kehamilan ini terkait dengan peningkatan resiko komplikasi yang merugikan ibu dan janin. HELLP dan PE didahului plasentasi abnormal yang terjadi pada awal trimester tanda tanda yang terjadi plasenta yang mengalami stress dan juga lesi plasenta selain itu juga komplikasi bagi ibu berupa rupture hati dan infark hati. Penyebab ini ditandai dengan sakit yang terjadi pada kuadran perut bagian atas epigastrium dan memancar ke belakang, nyeri bahu kanan, anemia dan hipotensi (Abildgaard, U., & Heimdal, K, 2013).

2.1.7 Diagnosis dan tes laboratorium Preeklampsia

2.1.7.1 Diagnosis preeklampsia

Preeklampsia dan eklampsia yang dikenal dengan nama toksemia gravidarum merupakan suatu sindrom yang berhubungan dengan vasospasme, peningkatan resistensi pembuluh darah perifer, dan penurunan perfusi organ yang ditandai adanya hipertensi, edema, dan proteinuria yang timbul karena kehamilan. Adanya kejang dan koma lebih mengarah pada kejadian eklampsia. Adapun tanda tanda yang terjadi pada pasien preeklampsia adalah :

1. Hipertensi biasanya muncul lebih awal. Untuk diagnosis preeklampsia, kenaikan tekanan sistolik harus 30 mmHg atau lebih di atas nilai normal atau mencapai 140 mmHg atau lebih.
2. Adanya gejala gejala preeklampsia ringan adalah :
 - Kenaikan tekanan darah mencapai 140mmHg/90 mmHg
 - Proteinuria. Jika didapatkan adanya protein di dalam pemeriksaan urine

- Edema (penimbunan cairan) pada betis, perut, punggung, wajah atau tangan
3. Adanya gejala preeklampsia berat adalah :
- Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg pada dua keadaan dengan jangka waktu paling sedikit 6 jam dengan pasien dalam posisi bedrest
 - Proteinuria lebih dari 5 gr/dl pada sampel urin tampung 24 jam atau $\geq 3+$ dengan carik celup pada dua sampel urin acak yang diambil dengan jarak waktu 4 jam atau lebih
 - Oliguria, produksi urin kurang dari (500 cc/24 jam) Gangguan visus dan serebral berupa penurunan kesadaran, nyeri kepala, skotoma, pandangan kabur
 - Nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen akibat regangan pada kapsula Glisson
 - Edema paru atau sianosis
 - mikroangiopatik
 - Gangguan fungsi hepar ditandai adanya peningkatan serum transaminase
 - Kenaikan kadar kreatinin plasma
 - Trombositopenia (< 100.000 sel/mm³ atau penurunan trombosit dengan cepat) Pertumbuhan janin intrauterin yang terhambat 1) Adanya sindroma HELLP (Hemolysis Elevated liver enzymes Low platelet)

2.1.7.2 Tes laboratorium

Tes laboratorium berfungsi untuk menilai tingkat keparahan suatu penyakit apakah penyakit tersebut berat atau ringan. Untuk membantu dalam mengetahui tingkat keparahan penyakit dilakukan tes laboratorium pada karakteristik organ yang terlibat. Tes laboratorium yang perlu dilakukan adalah :

- Hematokrit

Hemokonsentrasi mendukung diagnosis preeklampsia tetapi bila terjadi hemolisis dapat menurunkan hematokrit

- Trombosit

Trombositopenia adalah kriteria penyakit parah

- Kuantifikasi ekskresi protein

Eksresi 300 mg atau lebih dalam 24 jam diperlukan untuk diagnosis. Apabila salah satu spesimen dari tiga spesimen urin yang diambil dengan rentang waktu 4 jam menunjukkan hasil 1+ pada dipstick, maka sudah terdapat proteinuria, dan apabila hasil yang 3 + atau lebih besar atau 5 g atau lebih per hari adalah kriteria penyakit parah.

- **Konsentrasi serum kreatinin**

Konsentrasi serum yang meningkat jauh lebih tinggi menunjukkan penyakit yang berat.

- **Konsentrasi serum alanin dan aspartat aminotransferase (ALT dan AST)**

Peningkatan permukaan menunjukkan disfungsi hati indikasi penyakit parah

- **Serum laktat dehidrogenase (LDH) konsentrasi.**

- **Konsentrasi serum asam urat**

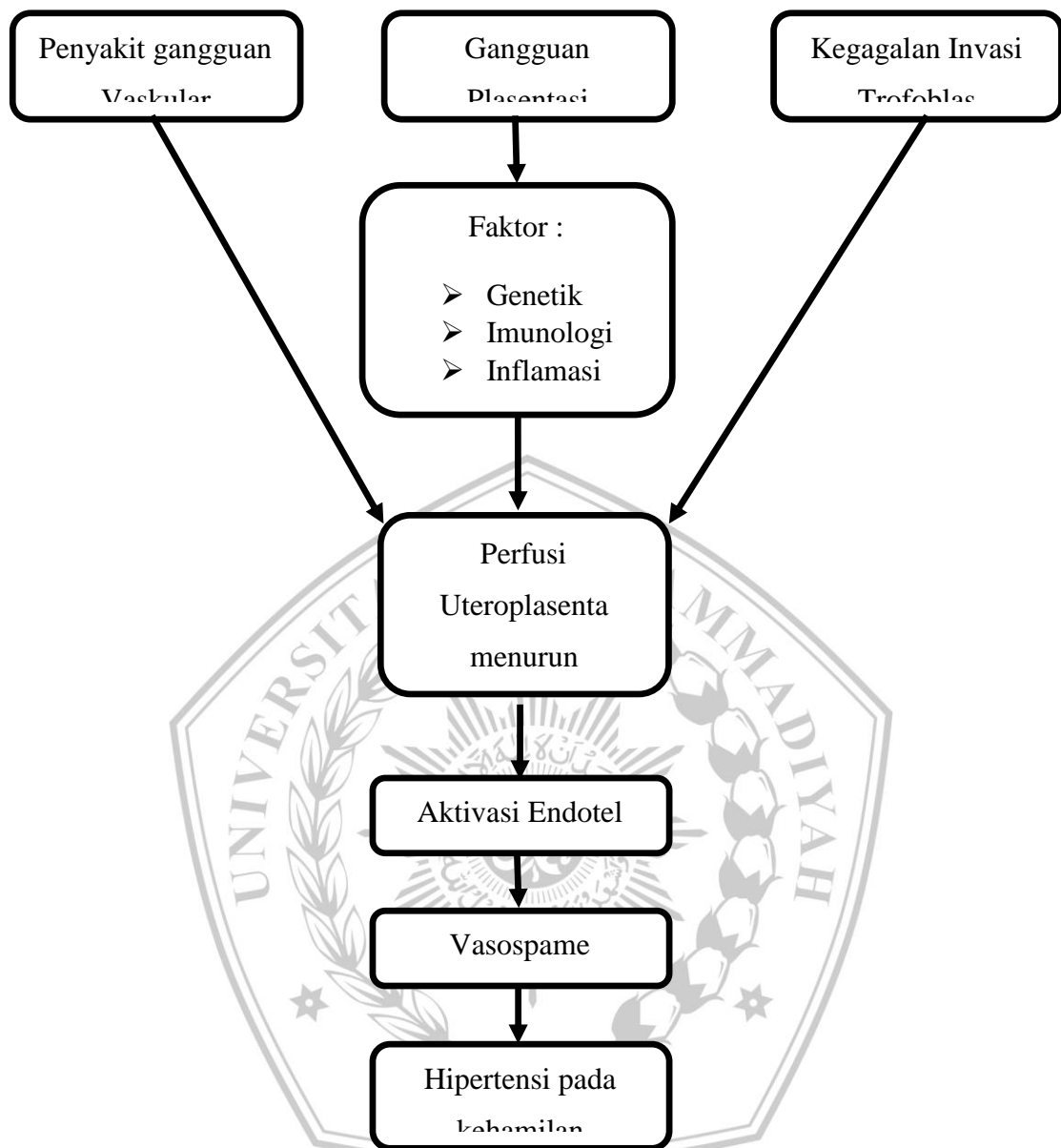
Konsentrasi asam urat pada preeklampsia sering meningkat tetapi tes ini tidak digunakan untuk diagnostik (Norwitz *et al.*, 2011).

2.1.8 Manifestasi klinik Preeklampsia

Gejala dan tanda khusus yang diperlihatkan pada preeklampsia antara lain :

2.1.8.1 Hipertensi

Preeklampsia merupakan hipertensi dan proteinuria timbul setelah 20 minggu kehamilan yang sebelumnya normal (Norwitz *et al.*, 2011). Preeklampsia juga disertai tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dan proteinuria melebihi 300mg/24 jam muncul pertama setelah kehamilan 20 minggu dan tekanan darah ini kemungkinan bisa meningkat pada trimester kedua tetapi pada biasanya tidak mencapai rentang hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg) sampai trimester ketiga (Watanabe *et al.*, 2013). Gangguan hipertensi pada kehamilan merupakan penyebab utama kematian dan morbiditas ibu. Hipertensi mungkin ada sebelum atau selama kehamilan atau postpartum. Hipertensi postpartum dapat dikaitkan dengan persistensi hipertensi gestasional dan juga banyak teori menyatakan bahwa terjadinya hipertensi pada kehamilan dapat disebabkan oleh teori genetik, teori imunologis, dan teori iskemia region uteroplasenta, serta teori diet (Sibai, 2012).



Gambar 5. 7 Tahap terjadinya hipertensi pada preeklampsia
(Keenedy, 2014)

Tahap terjadinya hipertensi pada kehamilan disebabkan oleh penyakit gangguan vaskular, gangguan plasentasi yang disebabkan oleh faktor genetik, imunologi dan inflamasi dan kegagalan invasi trofoblas. Pada hipertensi dalam kehamilan tidak terjadi invasi pada sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot arteri spiralis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya, arteri spiralis relative mengalami vasokonstriksi, dan terjadi

kegagalan “remodeling arteri spiralis”, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun terjadi aktivasi endotel yang mengakibatkan vasospasme sehingga terjadi hipertensi pada kehamilan bisa dilihat pada gambar 5.7 (Kennedy, 2014).

2.1.8.2 Edema

Pada wanita hamil terjadi peningkatan filtrasi glomerulus sebesar 40% hingga 60% dan aliran darah ke ginjal meningkat jadi 80%, itu terjadi sampai trimester ketiga. Total air dalam tubuh juga meningkat hingga 8 L, 4 hingga 6 L diantaranya ekstraseluler dan menyebabkan edema pada kehamilan. Peningkatan volume ini disebabkan oleh aktivitas sistem renin-aldosteron-angiotensin dan retensi natrium yang diakumulatif rata rata hingga 950 mmol. Edema ini terjadi karena retensi garam yang disebabkan oleh glomerulonephritis akut atau gagal ginjal iskemik yang menyebabkan filtrasi glomerulus menurun sehingga dengan penurunan filtrasi glomerulus terjadi peningkatan permeabilitas kapiler dan hipoalbumin sehingga terbentuknya edema (Acharya, 2013).

2.1.8.3 Proteinuria

Pada preeklampsia juga terjadi protenuria melebihi 300mg/24 jam spesimen urin atau 1+ (30 mg/dL) muncul pertama setelah kehamilan 20 minggu. Untuk mengukur proteinuria salah satu yang umum digunakan adalah dipstick urin karena kesederhanaan dan biaya yang rendah namun metode ini memiliki hasil false positif dan false negatif yang tinggi. Protenuria yang terjadi merubah kandungan urin yang ditandai dengan meningkatnya glukosa dan beberapa asam amino yang dapat memudahkan pertumbuhan kuman yang dapat menyebabkan infeksi, misalnya infeksi saluran kemih (ISK) (Park, 2013).

Pada preeklampsia salah satu manifestasi yang terjadi yaitu proteinuria, pada normalnya sejumlah besar protein secara normal melewati kapiler glomerulus tetapi tidak memasuki urin. Muatan dan selektivitas dinding glomerulus mencegah transportasi albumin, globulin dan protein dengan berat molekul besar lainnya untuk menembus dinding glomerulus. Protenuria yang terjadi pada preeklampsia disebabkan karena hipertensi pada kehamilan menyebabkan perfusi darah pada ginjal dan kecepatan filtrasi glomerulus menurun, sehingga protein dengan berat molekul besar akan lolos dari glomerulus sehingga menyebabkan terdapatnya protein didalam urin atau yang disebut protenuria (Arbogast *et al.*, 2001).

2.2 Penatalaksanaan pada preeklampsia berat dan eklampsia

A) Perawatan Konservatif

Berdasarkan hasil penelitian, di bagian obstetri dan ginekologi RSUD Dr Soetomo (Tahun 1995), menyimpulkan perawatan konservatif pada kehamilan premature ≤ 32 minggu terutama < 30 minggu memberikan prognosis yang buruk. Diperlukan lama perawatan konservatif sekitar 7-15 hari.

1. Indikasi

Pada umur kehamilan < 34 minggu (estimasi berat janin < 2000 g) tanpa ada tanda impending eklampsia)

2. Pengobatan

a. Dikamar bersalin

- Tirah baring
- Infus RL (Ringer Lactate) yang mengandung 5% Dekstrosa 60-125 cc/ jam
- 10 g $MgSO_4$ 50% im setiap 6 jam s/d 24 jam pasca persalinan (kalau tidak kontraindikasi pemberian $MgSO_4$)
- Diberikan antihipertensi : Nifedipin 5-10 mg setiap 8 jam, dapat diberikan bersama Metildopa 250-500 mg setiap 8 jam. Nifedipin dapat diberikan ulang sublingual 5-10 mg dalam waktu 30 menit pada keadaan tekanan sistolik ≥ 180 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg (cukup satu kali saja).
- Dilakukan pemeriksaan laboratorium tertentu (fungsi hepar dan ginjal) dan produksi urin 24 jam
- Konsultasi dengan bagian lain (bagian mata, jantung, dan bagian lain sesuai indikasi).

b. Pengobatan dan evaluasi selama rawat inap diruang bersalin (setelah 24 jam masuk ruangan bersalin)

- Tirah baring
- Obat obat
 - Roboransia : Multivitamin
 - Aspirin dosis rendah 87,5 mg sehari sekali
 - Antihipertensi (Nifedipin 5-10mg setiap 8 jam atau metil dopa 250 mg tiap 8 jam).

- Penggunaan β -blocker (dosis regimen) dapat dipertimbangkan pada pemberian kombinasi.
- Pemeriksaan Laboratorium
 - Hb, PCV dan hapusan darah tepi
 - Asam urat darah : Trombosit
 - Fungsi ginjal atau hepar
 - Urin lengkap
 - Produksi urin per 24 jam, penimbangan BB setiap hari. Pemeriksaan laboratorium dapat diulangi sesuai dengan keperluan.
 - Diet tinggi protein rendah karbohidrat
 - Dilakukan penilaian kesejahteraan janin termasuk biometri, jumlah cairan ketuban, gerakan, respirasi, dan ekstensi janin, velosimetri (resistensi), umbilikalis dan rasio panjang femur terhadap lingkaran abdomen.

B) Perawatan Aktif

1. Indikasi
 - a. Hasil penilaian kesejahteraan janin jelek
 - b. Ada gejala gejala impending eklampsia
 - c. Ada sindroma HELLP
 - d. Kehamilan *late preterm* (≥ 34 minggu estimasi berat janin ≥ 2000 g)
 - e. Apabila perawatan konservatif gagal
2. Pengobatan medisina
 - a. Segera rawat inap
 - b. Tirah baring miring ke satu sisi
 - c. Infus RL yang mengandung 5% Dekstrosa dengan 60-125 cc/jam
 - d. Pemberian antikejang : MgSO_4
 - e. Antihipertensi dapat dipertimbangkan untuk diberikan bila: sistolik ≥ 180 mmHg dan diastolik ≥ 120 mmHg. Nifedipin 5-10 mg tiap 8 jam atau Methyldopa 250 mg tiap 8 jam.
3. Pengobatan Obstetrik
 - a. Sedapat mungkin sebelum perawatan aktif pada tiap penderita dilakukan pemeriksaan “Non Stress Test”

- b. Tindakan seksio sesar dikerjakan bila :
 - “Non Stress Test” jelek
 - Penderita belum impartus dengan skor pelvic jelek (skor bioskop < 5)
 - Kegagalan drip oksitoksin
- c. Induksi dengan drip oksitosin dikerjakan bila
 - NST baik
 - Penderita belum impartus dengan skor pelvic jelek (skor bioskop ≥ 5)

2.2.1 Terapi pada Preeklampsia

2.2.1.1 Antikonvulsan

Antikonvulsan adalah obat yang digunakan untuk menstabilkan kestabilan rangsangan sel saraf sehingga dapat mencegah atau mengatasi kejang pada eklampsia. Magnesium sulfat merupakan obat lini pertama yang di rekomendasikan pada pengobatan eklampsia (Gordon, 2014).

2.2.1.1.1 Mangesium sulfat

Magnesium sulfat merupakan *drug of choice* untuk mengobati kejang eklamptik (dibandingkan dengan diazepam dan fenitoin). Merupakan antionvulsan yang efektif dan membantu mencegah kejang kambuh dan mempertahankan aliran darah ke uterus dan aliran darah ke fetus. Magnesium sulfat berhasil mengontrol kejang eklamptik >95% kasus. Selain itu zat ini memberikan keuntungan fisiologis untuk fetus dengan meningkatkan aliran darah ke uterus (McDonlad, 2012). Amerika Serikat merupakan negara yang juga menggunakan magnesium sulfat untuk pengobatan eklampsia yang berfungsi untuk menghambat kontraksi uterus selama persalinan prematur. Magnesium sulfat diberikan dengan dosis awal sebesar 4g dan diberikan secara intravena selama 5 menit, kemudian diikuti infus 1g/ jam dan dilakukan pemeliharaan selama 24 jam (Abbasi, 2012).

2.2.1.1.2 Diazepam

Diazepam merupakan obat golongan antikonvulsan pada preeklampsia berat. Obat ini juga dapat menyebabkan tidur, mengurangi rasa cemas, dan menimbulkan amnesia anterogad, tetapi tidak berefek analgesik. Benzodiacepin digunakan untuk menimbulkan sedasi untuk tindakan yang tidak memerlukan analgesia seperti endoskopi, kateterisasi, kardioversi atau tindakan radioagnostik. Penggunaan benzodiazepin ini menyebabkan pemulihan yang lama, tetapi amnesia anterogad

yang ditimbulkannya bermanfaat untuk mengurangi kecemasan pascabedah. Diazepam IV segera didistribusikan ke otak, tetapi efeknya baru tampak setelah beberapa menit. Kadarnya segera turun karena adanya redistribusi, tetapi sedasi sering muncul setelah 6-8 jam akibat adanya penyerapan ulang diazepam yang di buang melalui empedu. Masa paruh diazepam memanjang dengan meningkatnya usia, kira kira 20 jam pada usia 20 tahun, dan kira kira 90 jam pada usia 80 tahun (Farmakologi terapi UI , 2007).

2.2.1.1.3 Fenitoin

Fenitoin dapat dipakai sebagai antikonvulsan selain magnesium sulfat. Fenitoin diberikan dengan dosis awal 1000 mg dalam 200 ml normal salin (15-25 mg/Kg BB) diberikan secara intravena dengan perlahan-lahan selama 20 menit. Dan untuk pemeliharaan 500 mg tiap kapsul sustained release yang diberikan secara oral 10 jam kemudian. Terapi ini diperlukan selama 24 jam postpartum atau sampai menunjukkan gejala mereda (Sharma *et al.*, 2012).

2.2.1.2 Antihipertensi

Antihipertensi yang direkomendasikan pada kehamilan adalah golongan agonis α_2 -adrenergik (metildopa) dan betablocker. Metildopa merupakan *first line* pada pengobatan hipertensi kronis juga dan obat ini aman digunakan dan tidak memiliki efek samping yang negatif pada hemodialisis uteroplasenta sedangkan second line adalah hydralazine, nifedipine dan parazosin (Brown, C. M., & Garovic, V. D, 2014). Alternatif Pilihan lain meliputi labetalol dan *Calcium Channel Blocker*. Sedangkan atenolol dikhawatirkan terjadi restriksi pertumbuhan janin dan ACE inhibitor serta antagonis reseptor angiotensin terjadi kontraindikasi pada kehamilan. Untuk golongan deuretik tidak direkomendasikan pada kehamilan (Duley *et al.*, 2006).

2.2.1.2.1 Labetalol

Labetalol merupakan obat antihipertensi golongan alphablocker dan betablocker yang di mana pemakaiannya paling banyak di negara Belanda dan juga seluruh dunia salah satu yang paling umum diberikan obat untuk pengobatan jangka panjang maupun penatalaksanaan hipertensi akut pada preeklampsia. Karena labetalol belum dikaitkan dengan beta blockade yang signifikan secara klinis, maka dianggap obat yang aman dalam kehamilan dalam jangka panjang (Heida, 2012).

Labetalol direkomendasikan untuk hipertensi moderat (150/100 mmHg hingga 159/109 mmHg) dan hipertensi berat (160/110 mmHg) yang berawal pada pengobatan dengan labetalol secara peroral yang berfungsi sebagai pengobatan SBP (Spontaneous bacterial peritonitis) agar kurang dari 150 mmHg dan DBP ke antara 80 dan 100 mmHg. Tetapi pada pasien yang memiliki riwayat asma dan gagal jantung kongestif seharusnya di hindari (Stock, 2014).

2.2.1.2.2 Hidralazin

Hidralazin merupakan obat antihipertensi golongan vasodilator yang berkhasiat langsung terhadap pembuluh darah sehingga tekanan darah turun. Pemberian hidralazin biasanya biasanya untuk pencegahan hipertensi sistolik berat dengan tekanan sistolik lebih dari 160mmHg atau hipertensi diastolik parah yang lebih dari 105-110 mmHg dan dianjurkan melindungi ibu dan mencegah aliran darah uteroplasenta yang terganggu (Brewer, 2013). Hidralazin ini juga di gunakan untuk mengontrol hipertensi akut karena hidralazin merupakan vasodilator arteriolar langsung yang menyebabkan takikardi dan peningkatan curah jantung. Hidralazin membantu meningkatkan aliran darah ke uterus dan mencegah hipotensi. Hidralazin dimetabolisir di hati dan dapat mengontrol hipertensi pada 95% pasien dengan eklampsia. akan tetapi onset kerja yang lebih lambat untuk pengurangan tekanan darah ibu jika di bandingkan dengan labetalol (Bokslag, 2016).

2.2.1.2.3 Nifedipin

Nifedipin merupakan obat antihipertensi yang banyak di gunakan pada pengobatan preeklampsia dengan golongan klasium channel blocker yang dimana hanya diberikan diberikan rute peroral dengan dosis 10-20 mg , dapat diulang 30 menit sesuai kebutuhan. Obat ini tidak mengganggu aliran darah uteroplasenta, jika di beri peroral efek kerjanya sudah terlihat 5-10 menit dan mencapai puncak setelah 60 menit dan bekerja selama 6 jam dan mekanisme kerja nifedipine vasodilatasi arteriolar (Raheem, 2011). Nifedipine juga terbukti efektif digunakan untuk menurunkan tekanan darah akut dan dapat digunakan tambahan untuk obat antihipertensi lain seperti metildopa (Joel *et al.*, 2013).

2.2.1.2.4 Prazosin

Prazosin merupakan antihipertensi antagonis kompetitif pada reseptor yang sangat selektif dan poten. Dalam penanganan hipertensi pada kehamilan obat ini

merupakan antihipertensi yang digunakan pada lini kedua. Prazosin diberikan secara oral dengan dosis 0,5-5 mg tiga kali sehari dan dosis maksimalnya 40 mg dan 120 mg apabila diberikan tablet sustained release (Queensland Maternity and Neonatal Clinical Program, 2010).

2.2.1.2.5 Klonidin

Klonidin adalah obat yang dapat digunakan secara tunggal atau dikombinasikan dengan obat lain guna mengendalikan tekanan darah tinggi (hipertensi) dan juga klonidin merupakan antihipertensi pada pasien preeklampsia berat (Duley, 2006). Klonidin bekerja dengan mempengaruhi saraf yang mengatur otot jantung dan pembuluh darah, sehingga dapat melemaskan pembuluh darah dan mengurangi denyut jantung, akibatnya tekanan darah juga turun. Dosis lazim untuk antihipertensi yang diberikan untuk dewasa (150-300 mcg) diberikan menggunakan injeksi subkutan selama 10-15 menit, dapat diulangi hingga maksimum 750 mcg dalam selang waktu 24 jam. Pemberian secara oral (3x50mcg) p.o (Suhaidi *et al.*, 2016).

2.2.1.3 Kortikosteroid

Pada preeklampsia berat pemberian kortikosteroid hanya diberikan pada kehamilan < 34 minggu dengan tujuan untuk mematangkan paru paru pada janin. Pemberian kortikosteroid perlu dipertimbangkan terutama untuk pematangan, meningkatkan kadar trombosit dan memperbaiki fungsi hepar (Katz, 2013). Pada kelahiran prematur (kehamilan kurang dari 37 minggu) membawa resiko disfungsi pernafasan pada neonatus karena produksi surfaktan tidak cukup pada paru paru dan janin. Pada pemberian kortikosteroid sebelum paru matang akan memberikan efek berupa peningkatan sintesis fosfolipid surfaktan pada sel pneumosit tipe II dan memperbaiki tingkat maturitas paru. Kortikosteroid bekerja dengan menginduksi enzim lipogenik yang dibutuhkan dalam proses sintesis fosfolipid surfaktan dan konversi fosfatidoklonin tidak tersaturasi menjadi fosfatidoklonin tersaturasi, serta menstimulasi produksi antioksidan dan protein surfaktan. Kortikosteroid selain dilakukan untuk pematang paru pada janin tetapi juga digunakan untuk terapi pada ibu yang mengalami sindrom HELLP (Wallace, 2013).

2.2.1.4 Diuretik

Diuretik belum direkomendasikan untuk digunakan pada penderita preeklampsia ringan kecuali terdapat edema paru, dekompensatio kardis, atau gagal ginjal akut (Vigil, 2013). Tetapi pada diuretik tiazid seperti HCT termasuk dalam kategori B yang aman untuk ibu hamil dan loop diuretik termasuk kategorif FDA C yang masih boleh di gunakan pada ibu hamil bila manfaatnya lebih besar dari dari resikonya. Diuretik mempunyai efek antihipertensi dengan cara menurunkan volume ekstraseluler dan plasma sehingga terjadi penurunan curah jantung (Thangaratinam, 2011).

2.3 Tinjauan Metildopa

2.3.1 Definisi umum metildopa

Metildopa merupakan obat antihipertensi golongan agonis α_2 -adrenergik Sebagai *first line* pengobatan pada hipertensi kronis dan juga obat ini aman digunakan dan tidak memiliki efek samping yang negatif pada hemodialisis uteroplasenta. Metildopa merupakan pusat reseptor 2- agonis adrenergik dimana mekanismenya menghambat vasokonstriksi melalui mekanisme sentral dengan mengurangi pelepasan katekolamin. **Katekolamin adalah** zat dengan struktur kimia tertentu (cincin benzena dengan dua gugus hidroksil yang berdekatan dan rantai samping etilamin) yang berfungsi sebagai hormon atau neurotransmitter. Terjadi penurunan aliran simpatis sentral, mengurangi vaskular sistemik resisten tanpa mengurangi curah jantung. Efek yang terjadi pada metildopa juga kelelahan, depresi, gangguan tidur dan penurunan air liur (Brown, C. M., & Garovic, V. D, 2014). Selain itu metildopa memiliki efek yang kecil pada bertambahnya berat badan bayi saat lahir, berat plasenta, dan keluaran maternal dan perinatal. (Elhassan *et al.*, 2002). Dosis yang digunakan 250-750 mg tiga kali sehari dengan rute oral dan dosis maksimalnya 3g setiap hari (Queensland Maternity and Neonatal Clinical Program, 2010).

2.3.2 Sifat Fisika Kimia metildopa

1. Pemerian

Metildopa berbentuk serbuk halus berwarna putih atau putih kekuningan (FI V, 2017).

2. Kelarutan

Agak sukar larut dalam air ; sangat mudah larut dalam asam klorida 3N sukar larut dalam etanol ; praktisi tidak larut dalam eter (FI V, 2017).

3. Lain lain

Metildopa merupakan obat antihipertensi dengan struktur mirip dengan katekolamin dan perkusornya (FI V, 2017).

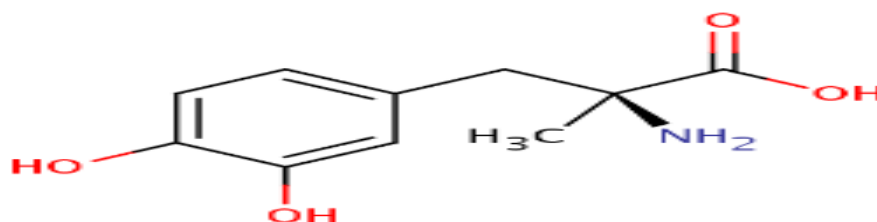
2.3.3 Nama kimia metildopa

(2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic acid (FI V, 2017).

2.3.4 Bobot molekul

Rata rata : 211.214 Monoisotopik: 211.084457909 (FI V, 2017).

2.3.5 Struktur Kimia



Rumus kimia : $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Gambar 2.8 Struktur Metildopa (Cairns, 2004)

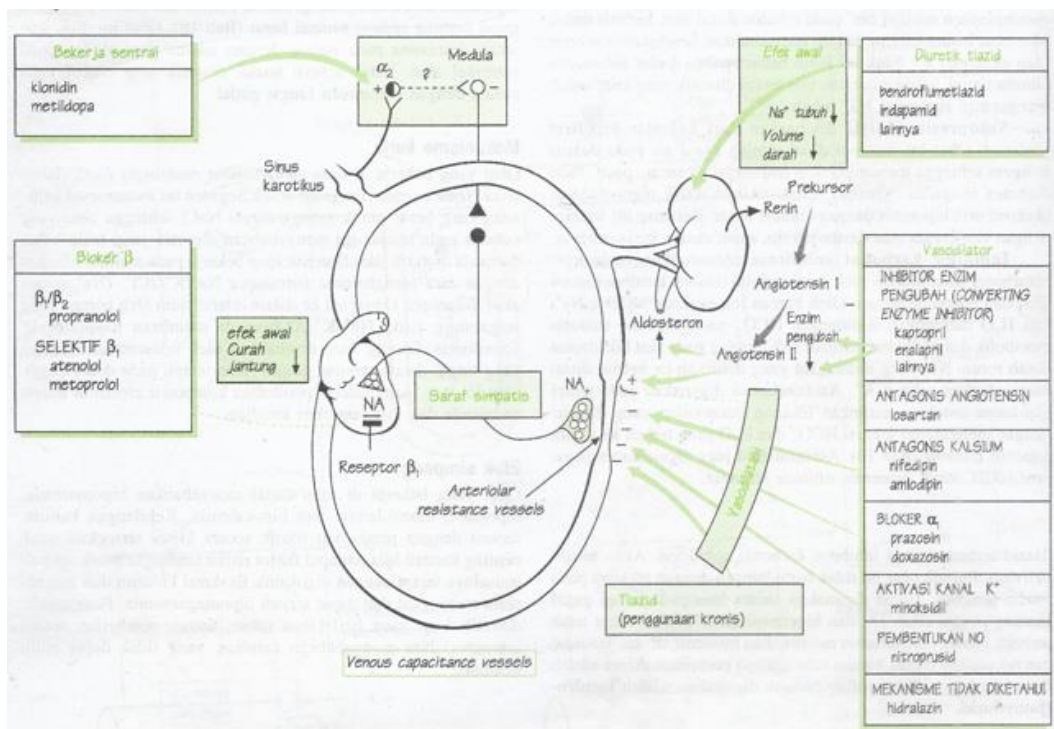
2.3.6 Mekanisme kerja metildopa

Metildopa merupakan prodrug yang dalam SSP menggantikan kedudukan DOPA dalam sistem katekolamin dengan hasil akhir α -metilnorefrin. Diduga efek antihipertensinya lebih disebabkan karena stimulasi reseptor α -2 disentral sehingga mengurangi sinyal simpatis ke perifer. Metildopa menurunkan resistensi vaskular tanpa banyak mempengaruhi frekuensi dan curah jantung. Tapi pada pasien usia lanjut, dilatasi vena, penurunan beban halu dan penurunan frekuensi jantung dapat menyebabkan curah jantung menurun. Efek maksimal tercapai 6-8 jam setelah pemberian oral atau iv. Walaupun penurunan tekanan darah waktu berdiri lebih besar dibanding waktu berbaring, hipotensi ortostatik lebih jarang terjadi

dibandingkan dengan pemberian obat yang bekerja di perifer atau ganglion otonom. Aliran darah ginjal dan fungsi ginjal tidak dipengaruhi oleh metildopa. Pada pemakaian jangka panjang sering terjadi resistensi air sehingga efek antihipersensitivitasnya makin berkurang. Hal ini disebut toleransi semu (pseudo tolerance) dan dapat diatasi dengan pemberian diuretik (Rianto, 2013)

Metildopa adalah suatu analog L-dopa dan diubah menjadi α - metildopamin dan α - metilnorepinefrin jalur ini secara langsung sejajar dengan sintesis norepinefrin, Alfa metilnorepinefrin disimpan dalam vesikel-vesikel saraf adrenergik, tempat bahan ini secara stokiometris menggantikan norepinefrin, dan dikeluarkan oleh stimulasi saraf untuk berinteraksi dengan adrenoreseptor pascasinaps. Penggantian norepinefrin oleh transmitter semu ini di neuron perifer bukan merupakan penyebab efek antihipertensi metildopa, karena α - metilnorepinefrin yang dikeluarkan merupakan suatu agonis efektif di adrenoreseptor α yang memperantarai kontriksi simpatis perifer arteriol dan venula. Pada kenyataannya, efek antihipertensi metildopa tampaknya disebabkan oleh stimulasi adrenoreseptor α sentral oleh α - metilnorepinefrin atau α metildopamin (Neal, 2006).

Metildopa bekerja dengan di ubah dalam ujung syaraf adrenergik menjadi transmittor palsu, metilnorepinefrin α , yang menstimulasi reseptor α_2 pada medula dan menurunkan aliran simpatis dapat dilihat pada gambar 2.9 Obat ini sering menyebabkan rasa kantuk dan pada 20% pasien, menyebabkan tes antiglobulin (Coombs) positif dan anemia hemolitik yang jarang terjadi (Neal, 2006).



Gambar 2.9 Mekanisme aksi Metildopa

(Neal, 2006)

2.3.7 Indikasi metildopa

Indikasi penatalaksanaan hipertensi sedang hingga hipertensi berat. (Drug Information Handbook, ed 24th, 2016).

Menurunkan tekanan darah pada pasien preeklampsia dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg (Watanabe *et al.*, 2013).

2.3.8 Kontraindikasi metildopa

Hipersensitivitas terhadap metildopa atau komponen dari formulasi, penyakit hati aktif, gangguan hati sebelumnya terkait dengan penggunaan metildopa pada MAO inhibitor, alergi bisulfit jika menggunakan suspensi oral atau injeksi. (Drug Information Handbook ed 24, 2016)

2.3.9 Dosis penggunaan metildopa

Metildopa merupakan antihipertensi tahap kedua. Obat obat ini terbukti efektif bila dikombinasikan dengan diuretik. Tapi pemakaiannya terbatas seringnya timbul efek samping. Obat ini masih merupakan pilihan utama untuk pengobatan hipertensi pada kehamilan karena terbukti aman untuk janin. Dosis efektif minimal adalah 2×125 mg per hari dan dosis maksimal 3g perhari. Untuk hipertensi pasca

bedah sering diberikan adalah secara intravena dengan infus intermitten 250-1000 mg tiap 6 jam (Rianto, 2013).

Awalnya dosis (3×250 mg) meningkat secara bertahap dengan interval minimal 2 hari, maksimal 3g setiap hari, untuk usia tua (2×125 mg) dan meningkat secara bertahap, maksimal 2g setiap hari (Drug Information Handbok ed 24, 2016).

Dikutip dari A to Z (2003) dosis metildopa secara umum yaitu :

1. Dewasa

(2×250 mg) po sampai (3×250 mg) po dalam 48 jam pertama, kemudian (1×500 mg) Po sampai ($1 \times 2g$) Po dalam 2 hingga 4 dosis terbagi.

(4×250 mg) iv sampai (4×500 mg) iv jika perlu dan maksimal (4×1 g)

2. Anak anak

(1×10 mg) po dan maksimal (1×65 mg) po atau ($1 \times 3g$) po

2.3.10 Farmakokinetik dan Farmakodinamik metildopa

2.3.10.1 Farmakokinetik

Absorpsi melalui saluran cerna bervariasi dan tidak lengkap. Bioavailabilitas oral rata-rata 20-50% sekitar 50-70% diekskresi melalui urin dalam konjugasi dengan sulfat dan 25% dalam bentuk utuh. Pada insufisiensi ginjal terjadi akumulasi obat dan metabolitnya. Waktu paruh obat sekitar 2 jam tapi efek puncak tercapai setelah 6-8 jam pemberian oral atau i.v dan efektifitas berlangsung sampai 24 jam. Perlambatan efek ini nampaknya berkaitan dengan proses transport ke SSP, konversinya menjadi metabolit aktif dan eliminasi yang lambat dari jaringan otak (Rianto, 2013).

2.3.10.2 Farmakodinamik

Metildopa merangsang pusat reseptor adrenergik - alfa, menyebabkan penurunan keluaran simatis. Ini menyebabkan berkurangnya tahanan vaskular perifer sehingga tekanan darah menurun. Penghambatan adrenergik alfa selektif mendilatasi arteriola dan venula, dan menurunkan tahanan perifer serta tekanan darah (Rianto, 2013).

2.3.11 Efek samping metildopa

Metildopa memiliki efek samping yang sering terjadi seperti sedasi, hiptotensi postural, pusing, mulut kering, dan sakit kepala. Efek samping lain adalah :

- Depresi
- Gangguan tidur
- Impotensi
- Kecemasan
- Penglihatan kabur
- Hidung tersumbat
- Jarang jarang terjadi anemia hemolitik
- Autoimun
- Trombositopenia
- Leukopenia
- Demam obat (*drug fever*)
- Lupus dengan pembentukan antibodi antinukleus (ANA).

Pada pemakaian jangka panjang uji Coombs positif terjadi pada 10-20% pasien, sedangkan anemia hemolitik terjadi pada kurang dari 5%. Uji Coombs positif tidak memerlukan penghentian obat, tapi bila terjadi hemolisis, metildopa harus segera dihentikan. Kortikosteroid dapat mengurangi hemolisis berat, jarang jarang dapat terjadi gangguan fungsi hepar dan sebagainya berlanjut menjadi nekrosis hati dan fatal.

Penghentian mendadak dapat menimbulkan fenomena rebound berupa peningkatan TD mendadak. Bila hal ini terjadi metildopa harus diberikan kembali atau diberikan obat lain. Seperti halnya dengan adrenolitik sentral lainnya, metildopa jangan diberikan pada pasien yang tidak patuh makan obat (Rianto, 2013).

2.3.12 Pengobatan efek samping dari Metildopa

Pengobatan efek samping dari metildopa yaitu dengan penurunan dosis yang menyebabkan pembalikan banyak efek samping. Jika terjadi overdosis terjadi, manfaat dekontaminasi lambung tidak pasti, tetapi pasien tetapi pasien yang hadir

dalam waktu 1 jam dapat diberikan arang aktif. Pengobatan sebagian bersifat simptomatik, tetapi jika perlu, infus cairan intravena dapat diberikan untuk meningkatkan eksresi urin, dan vasopresor diberikan hati hati. Atropin dapat diberikan untuk bradikardia. Hipotensi berat mungkin berespon menempatkan pasien pada posisi terlentang dengan kaki diangkat (Neal, 2006).

2.3.13 Interaksi obat metildopa

1. Metildopa + Levodopa

Metildopa dapat meningkatkan resiko pada levodopa sendiri, tetapi juga dapat memiliki diskinesia pada orang lain. Interaksi ini tidak diharapkan menjadi signifikan pada pasien yang memakai levodopa dengan benserazide atau carbidopa tetapi ini tampaknya tidak dipelajari. Peningkatan kecil dalam tindakan hipotensi metildopa juga dapat terjadi (Stockley, 2008).

2. Metildopa + Barbiturate

Kadar plasma metildopa tidak dirubah oleh penggunaan fenobarbital (Stockley, 2008).

3. Metildopa + sephalosporin

Interaksi antara metildopa dengan sephalosporin dapat menyebabkan Erupsi pustural (Stockley, 2008).

4. Metildopa + Disulfiram

Pemberian i.v metildopa dengan dosis sedang hingga dosis tinggi dapat berinteraksi dengan Disulfiram sehingga menyebabkan menghambat aktivitas dopamin beta + Hydroxylase, enzim yang bertanggung jawab untuk konversi metildopa ke bentuk aktifnya (Stockley, 2008).

5. Metildopa + Haloperidol

Dua kasus dengan efek samping SSP yang ditandai dengan penggunaan metildopa dan haloperidol. Pasien ini menjadi lebih mudah marah dan agresif. Kombinasi haloperidol dengan metildopa dapat menurunkan tekanan darah, dan hipotensi simtomatik terjadi pada satu pasien. Kombinasi ini juga menyebabkan sedasi yang nyata (Stockley, 2008).

6. Metildopa + Fenotiazin

Metildopa berinteraksi dengan fenotiazin menyebabkan hipotensi dan juga mengakibatkan pasien mengalami pusing dan merasa pingsan jika mereka berdiri dengan cepat (Stockley, 2008).

7. Metildopa + Phenoxybenzamine

Interaksi antara metildopa dengan phenoxybenzamine dapat menyebabkan inkotinensia urin total (Stockley, 2008).

8. Metildopa + oxazepam

Penggunaan metildopa dengan inkotinensia dapat menyebabkan kesulitan mengontrol tekanan darah (Stockley, 2008).

9. Metildopa + Sympathomimetic indirectly-acting

Simpatomimetik yang bekerja secara tidak langsung mungkin diharapkan menyebabkan peningkatan tekanan darah pada pasien yang menggunakan metildopa, dan laporan kasus yang terisolasi menggambarkan reaksi pada pasien yang menggunakan fenilpropanolamin, tetapi dalam praktiknya interaksi ini biasanya kurang atau tidak penting secara umum. Efek midrihik efedrin dilaporkan berkurang oleh metildopa (Stockley, 2008).

10. Metildopa + Trisiklik dan antidepresan

Efek antihipertensi dari metildopa biasanya tidak terpengaruh oleh desipramine, tetapi sebuah laporan yang diisolasi menggambarkan hipertensi, takikardia, tremor dan agitasi pada pria yang menggunakan metildopa dan amitriptyline. Mianserin tetrasiklik tampaknya tidak berinteraksi secara signifikan (Stockley, 2008).

Pemberian bersama preparat besi dapat mengurangi absorpsi metildopa sampai 70%, tapi sekaligus mengurangi eliminasi dan menyebabkan akumulasi metabolis sulfat. Hal ini perlu diperhatikan pada kehamilan dimana kedua obat ini sering diberikan bersamaan. Efek hipotensif metildopa ditingkatkan oleh deuretik dan dikurangi oleh antidepresan trisiklik dan amin simpatomimetik (Rianto, 2013).

2.3.14 Penyerapan metabolisme dan ekskresi Metildopa

Metildopa adalah obat yang dimetabolisme di otak dan menjadi bentuk aktifnya, konsentrasinya kurang relevan jika di bandingkan dengan obat lain, konsentrasi pucak dalam plasma terjadi setelah 2-3 jam. Obat ini memiliki waktu paruh 2 jam, metildopa di ekskresikan di urin terutama kojugat sulfat kadarnya 50-

70% dan sebagai obat induk fraksi yang tereskresikan sebagai metabolit lain, termasuk methyldopamine, methylnorepinefrin, dan produk O-metilasi dari ketekolamin ini. Waktu paruh dari metildopa dapat diperpanjang hingga 4-6 jam pada pasien dengan riwayat gagal ginjal. Meskipun penyerapannya cepat dan $t_{1/2}$ pendek, efek puncak dari metildopa tertunda selama 6-8 jam, bahkan setelah pemberian i.v dan durasi kerja dosis tunggal biasanya sekitar 24 jam. Ini memungkinkan dosis sekali atau dua kali sehari. Perbedaan antara efek metildopa dan konsentrasi obat yang dapat diukur plasma kemungkinan besar terkait dengan waktu yang diperlukan untuk menuju ke SSP, konversi ke penyimpanan metabolit aktif dari α -methylnorepinephrine dan pelepasan berikutnya di sekitar α yang relevan 2 reseptor di SSP. Ini adalah potensi baik dari hubungan farmakokinetik dan farmakodinamik. Pasien gagal ginjal lebih sensitif terhadap efek antihipertensi metildopa, tetapi tidak diketahui apakah ini disebabkan oleh perubahan ekskresi obat atau peningkatan transportasi ke SSP (Goodman and Gilman, 2008).

2.4 Sediaan Metildopa di Indonesia

Ada beberapa sediaan metildopa di Indonesia seperti yang terdaftar dalam ISO dan MIMS. Nama dagang, kandungan, dan bentuk sediaan metildopa yang beredar di Indonesia dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Nama dagang	Bentuk sediaan	Kandungan
Dopamet	Tablet	250 mg
Medopa	Tablet	250 mg
*Alphadopa	Tablet	250 mg 500 mg

Tabel 2.1 Nama dagang metildopa yang dipasarkan
Informasi Spesialite Obat Indonesia, 2014

2.5 Metildopa untuk Preeklampsia

Metildopa merupakan obat pilihan utama untuk hipertensi parah pada kehamilan (tekanan diastolik lebih dari 90 mmHg dan tekanan sistolik lebih dari 140 mmHg) yang dapat menstabilkan aliran darah uteroplasenta dan hemodinamik janin. Obat ini menstabilkan aliran darah uteroplasenta dan hemodinamik janin. Obat ini termasuk golongan α_2 -agonis sentral yang mempunyai mekanisme kerja dengan

menstimulasi reseptor α_2 -adrenergik di otak. Stimulasi ini akan mengurangi aliran simpatik dari pusat vasomotor di otak. Pengurangan aktivitas simpatik dengan perubahan parasimpatik akan menurunkan denyut jantung, cardiac output, resistensi perifer, aktivitas renin plasma, dan refleksi baroreseptor. Metildopa aman bagi ibu dan anak, dimana telah digunakan dalam jangka waktu yang lama dan belum ada laporan efek samping pada pertumbuhan dan perkembangan anak. Metildopa memiliki faktor resiko B pada kehamilan (Umans, 2015). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sanders *et al*, dosis pemeliharaan untuk metildopa rata rata 1183mg/ hari (Sanders *et al.*, 2012).

